Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

THESIS MARBURG 1968

Augenveränderungen bei essentieller familiärer Hypercholesterinämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Manfred Linnert
aus Breslau

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Augenveränderungen bei essentieller familiärer Hypercholesterinämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Manfred Linnert

aus Breslau

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 1.2.1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr.med.Dr. R. Siegert
Referent: Prof. Dr. med. W. Straub
Correferent: Doz. Dr. med. W. Aust

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Lipoidosen	2
Aufzählung und Einteilung	2
Die essentielle Hypertriglyceridämie	5
Die essentielle familiäre Hypercholesterinämie	6
Ophthalmologische Befunde bei der essentiellen Hypertriglyceridämie und familiären Hypercholesterinämie	9
Kasuistik der eigenen Fälle	23
Diskussion	30
Zusammenfassung	35
Literatur	38

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0107

Einleitung

Durch Verbesserung der Bestimmungsmethoden nahm die Bedeutung der Lipide für bestimmte Erkrankungen Schritt für Schritt zu, nicht nur im Krankengut der Dermatologie zur Diagnose und Differenzierung der Xanthomatosen, sondern auch auf anderen Fachgebieten der Medizin; z.B. werden in der Inneren Medizin Störungen in der Zusammensetzung der Blutfette bei der Entstehung von Gefäßschäden in Erwägung gezogen. Ophthalmologen beschäftigen sich mit der Frage, ob Gefäßwandschädigungen, bedingt durch langzeitige Abweichungen des Blutfettspiegels von der Norm, auch an den Netzhautgefäßen sichtbar werden können.

Untersuchungen in dieser Richtung sind auch an der hiesigen Augenklinik und Medizinischen Klinik bei den Krankheitsbildern der essentiellen Hypertriglyceridämie und der essentiellen Hypertriglyceridämie mit Diabetes mellitus gemacht worden. Die Auswertung darüber liegt vor in der Inauguraldissertation von MÖLLER. Das Ergebnis lautet:

Die Mehrzahl der Fälle mit essentieller Hypertriglyceridämie zeigt keine charakteristischen Gefäßveränderungen am Augenhintergrund.

Wie ist nun der Augenhintergrund beschaffen, wenn nicht die Erhöhung der Neutralfette im Vordergrund steht, sondern die Erhöhung des Cholesterins bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie? Gibt es dabei einen typischen Befund? Das ist das Thema dieser Arbeit.

L i p o i d o s e n

Aufzählung und Einteilung

Allgemein werden unter Lipoidosen Störungen des Fettstoffwechsels verstanden, die mit Vermehrung von Lipiden in den verschiedenen Organen oder Organsystemen einhergehen (SCHETTLER).

Seit deren Beschreibung durch URBACH im Jadassohn'schen Handbuch von 1932 hat man auf diesem Gebiet wesentliche neue Erkenntnisse erlangt, Widersprüche haben sich geklärt.

DOSS und MATIAR-VAHAR prägen den Begriff der "Organlipoidosen" (Pathothesaurosen nach LETTERER 1948, SCHETTLER 1955), ausgezeichnet durch Speicherung von Lipoiden in festen Organen, und den der "Serumlipoidosen" (Thesauropathien nach LETTERER), bei denen das hervorstechende Merkmal die starke Veränderung der Serumlipoide ist. Die in der Blutbahn vermehrten Stoffe können sekundär in die Organe eingelagert werden. - Bei den "Organlipoidosen" sind die Plasmalipoide qualitativ und quantitativ kaum verändert, wobei Fraktionen bestimmter Lipoide in einzelnen Fällen erhöht sein können (TOURTELOTTE, ALLEN und DE JONG 1962).

Hierher gehören:

1. die Cholesteringranulomatose
   (Morbus Hand-Schüller-Christian),
2. die Whipplesche Krankheit,
3. die Lipoproteinose Rössle-Urbach-Wiehte,
4. die Neurolipoidosen (DOSS und MATIAR-VAHAR),
   A. Cerbrosidose (Morbus Gaucher),
   B. Sphingomyelinose (Morbus Niemann-Pick),
   C. Gangliosidosen,
      a. amaurotische Idiotie (Morbus Tay-Sachs),
      b. Dysostosis multiplex (Morbus Pfaundler-Hurler),
   D. Sulfatidose (Metachromatische Leukodystrophie
      Typ Henneberg-Scholz-Bielschowsky).

Auf all diese verschiedenen Formen soll hier nicht näher eingegangen werden. Von diesen abzugrenzen sind, wie erwähnt, die "Serumlipoidosen". Da die Lipoide im Serum als Lipoproteine transportiert werden und erhöht sein können, spricht man auch von Hyperlipoproteinämien. Dabei unterscheidet man, je nachdem, welche Lipoidfraktion erhöht ist:

1. die essentielle Hypertriglyceridämie,
2. die symptomatische Hypertriglyceridämie,
3. die essentielle familiäre Hypercholesterinämie,
4. die symptomatische Hypercholesterinämie.

Symptomatisch heißt, daß für die Erhöhung der Blutfette bestimmte Grundkrankheiten verantwortlich gemacht werden. Sobald diese Erkrankungen behandelt werden und sich bessern, sinkt auch der Blutfettspiegel und zeigt nicht selten bald wieder normale Werte.

Eine symptomatische Hypertriglyceridämie können verursachen:

1. Nephrosen,
2. Diabetes mellitus,
3. Morbus Gierke,
4. Pankreatitis,
5. schwere Anämien und Leukämien.

Physiologisch auftreten kann die Hypertriglyceridämie bei reichlicher Fettmahlzeit und starkem Hunger, aber nur im frühen Stadium; Kriegsgefangene z.B., die unter extremem und langdauerndem Hunger litten, bekamen keine Hypertriglyceridämie (DUNPHY).

Eine symptomatische Hypercholesterinämie findet man:

1. bei Lebererkrankungen, wie sie beobachtet werden bei Verschlußikterus und Vergiftungen nach Phosphor, Alkohol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Äther und Arsen;
2. bei Hypothyreose.

Hyperphosphatidämie zeigt sich bei biliärer Lebercirrhose.

Auch diese Krankheitsbilder sollen nicht näher ausgeführt werden, da sie sich zu weit vom Thema dieser Arbeit entfernen. Übrig bleiben aus dem großen Gebiet der Lipoidosen nur noch die essentiellen Formen der Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie. Auf sie sei näher eingegangen. Die genaue Differenzierung dieser beiden Krankheitsbilder hat in letzter Zeit mehrere Forschergruppen beschäftigt (SCHETTLER, AHRENS u.a., FREDRICKSON, FREDRICKSON u.a.). Die Einteilung von FREDRICKSON, von KAHLKE in seiner Arbeit übernommen, zeigt den letzten Stand auf biochemischem Gebiet. Die grundlegenden Prinzipien, bei denen das Verhalten der verschiedenen Lipoproteine berücksichtigt ist, gebe ich hier wieder. Auch bei der Beschreibung des klinischen Bildes stütze ich mich neben den Arbeiten von TAPPEINER und WODNIANSKY; LEVER; KEINING und BRAUN-FALCO hauptsächlich auf das Werk von FREDRICKSON.

Zuvor eine tabellarische Übersicht der Blutfette. Sie lassen sich grob einteilen in die Neutralfette, die Cholesterin- und Phosphatidfraktion. Für gesunde Personen gelten nach THANNHAUSER und EGGSTEIN folgende Werte im Nüchternserum:

	THANNHAUSER	EGGSTEIN
Gesamtlipide	400 - 700 mg%	500 - 800 mg%
Lipoidphosphor	6 - 10 "	6,4 -10 "
Phosphatide	150 - 250 "	160 - 250 "
Gesamtcholesterin	150 - 260 "	160 - 230 "
Freies Cholesterin	30 - 35 %	25 - 32 %
Verestertes Cholesterin	-	68 - 75 % des Gesamtcholesterins
Gesamtfettsäuren	190 - 450 mg%	250 - 380 mg%
Neutralfett	0 - 200 "	30 - 150 "

Die essentielle Hypertriglyceridämie

Die historische Entwicklung dieses Krankheitsbildes beginnt 1932, als BÜRGER und GRÜTZ den ersten Fall unter der Bezeichnung der hepato-spleno-megalen Lipidose im Kindesalter veröffentlichten. Seitdem sind weit über 250 Fälle beschrieben worden.

Die Erhöhung der Serumlipoide betrifft hauptsächlich die Neutralfette, während Cholesterin und Phosphorlipoide weniger stark vermehrt sind. Die Krankheit kann familiär gebunden sein. Homozygot Kranke zeigen Hepatosplenomegalie, Abdominalkrämpfe und Xanthome, Heterozygote neigen allein zur Veränderung der Blutfette und Atherosklerose.

Klinisches Bild:
Die charakteristischen Hauterscheinungen sind eruptive, papulöse Xanthome; es handelt sich dabei um gelbe, stecknadel- bis linsengroße Erhebungen. Folgende Körperstellen werden befallen: Gesicht, Augenlider, Ohrmuscheln, Nacken, Rücken und Gesäß. Xanthoma papulosa und tuberosa lokalisieren sich über den Ellenbogen-, Knie- und Fußgelenken. Sehnenxanthome und Schleimhautveränderungen kommen ebenfalls vor. Bei zwei Drittel aller Fälle, die vor dem 6. Lebensjahr entdeckt werden, stößt man auf eine Hepatosplenomegalie. Später davon befallen wird dagegen nur ein Drittel. Nicht selten klagen die Patienten über Abdominalkoliken, verbunden mit Erbrechen, Kollaps, Fieber und Leukozytose. Sowohl die Hepatosplenomegalie, als auch die Oberbauchkoliken sind abhängig vom Blutfettspiegel, und dabei weniger von seiner absoluten Höhe, als vielmehr von der Schnelligkeit seines Anstiegs. Als kritischer Wert muß aber wohl eine Höhe von 2000 mg% für das Gesamtfett angenommen werden. Ursache der Krämpfe ist wahrscheinlich jedesmal eine akute Pankreatitis. SCHETTLER verweist noch auf die Gefährdung der Patienten durch einen frühen Herzinfarkt und Durchblutungsstörungen, hervorgerufen durch die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen.

Dieses eben beschriebene klinische Bild ist allen drei Krankheitsformen, in die man heute die essentielle Hypertriglyceridämie unterteilt, gemeinsam. Man spricht:

1. von einer fettinduzierten Form,
2. von einer kohlehydratinduzierten Form,
3. von einer kalorisch induzierten Form.

Die fettinduzierte Form:

Sichtbares und damit auffälligstes Symptom ist ein trübes, kondensmilchartiges Serum, das schließlich eine cremeartige Schicht über wieder klarem Serum bildet. Die Lipoproteidelektrophorese gibt eine starke Zunahme der Chylomikronen, die Lipoproteinlipase-Aktivität nach Heparin ist niedrig, was einer verminderten oder aufgehobenen Klärwirkung des Heparins entspricht. Verminderte Fettzufuhr führt bald zu einem Absinken der Serumlipoide. Glucosetoleranz- und Tolbutamid-Test entsprechen der Norm.

Die kohlehydratinduzierte Form:

Eine Trübung des Serums, die aber fortwährend bestehen bleibt, gehört auch zu diesem Krankheitsbild. Es unterscheidet sich von dem obigen dadurch, daß die Chylomikronenzahl normal ist und die α_2-Lipoproteine erhöht sind. Glucose-Toleranz- und Tolbutamid-Test fallen pathologisch aus. Bei Fettkarenz und Kalorienersatz durch Kohlehydrate kommt es auf Grund einer gesteigerten Lipogenese zum weiteren Anstieg der Blutfette. Differentialdiagnostisch kann man also die beiden Krankheitsformen (fettinduziert bzw. kohlehydratinduziert) dadurch voneinander abtrennen, daß man beim Ersatz von Fett gegen Kohlehydrate streng isokalorisch vorgeht und dann den Blutfettspiegel beobachtet.

Die kalorisch induzierte Form:

Eine scharfe Abgrenzung von den beiden genannten Formen 1 und 2 ist nicht möglich, da sämtliche Symptome nebeneinander, stärker oder schwächer vorkommen können. Eine Diät, die dieses Krankheitsbild bessert, gibt es nicht.

Die essentielle familiäre Hypercholesterinämie

Im Wörterbuch der klinischen Syndrome von LEIBER-OLBRICH wird die Krankheit als Harbitz-Müller-Syndrom geführt. HARBITZ und MÜLLER sind zwei norwegische Internisten, die 1938 diese Erkrankung beschrieben. Sie tritt in jedem Alter auf, ist aber nach dem 40. Lebensjahr selten. Im Serum besteht eine abnorm hohe Konzentration an Cholesterin und Phosphatiden, während die Neutralfette nur manchmal erhöht sind.

Die Erkrankung wird offenbar autosomal dominant vererbt. Man nimmt an, daß das Gen komplett oder inkomplett dominant sein kann, wobei Homozygote schwerer an Hypercholesterinämie und Xanthomatose leiden als Heterozygote. Heterozygot-Kranke neigen nach FLIEGELMANN und Mitarbeitern allein zur Hypercholesterinämie und stellen bei Fehlen der Xanthomatose die "formes frustes" dar, wie sie von THANNHAUSER und MAGENDANTZ genannt werden.

Klinisches Bild:
Nach außen hin sichtbar sind die charakteristischen Hautveränderungen. Es handelt sich um plane, papulöse oder tuberöse Xanthome an Ellenbogen-, Knie- und Fingergelenken. Sehnenxanthome sind ebenso häufig. Als folgenschwere Komplikation sind die Gefäßveränderungen zu betrachten, die bei Befall der Coronargefäße schon im jugendlichen Alter zu Herzinfarkt führen. Diese Gefäßschäden sollen bei der essentiellen Hypercholesterinämie typischer sein als bei der essentiellen Hypertriglyceridämie. Bestimmt man die Blutfette, so kann man voneinander abgrenzen:

1. eine Hypercholesterinämie ohne Hypertriglyceridämie,
2. eine Form mit Hypertriglyceridämie.

Zu 1.:

Der Cholesterinspiegel ist bis auf das Dreifache erhöht. Das Serum ist klar, da die Chylomikronen und α_2-Lipoproteide der Norm entsprechen. Die β-Lipoproteide haben stark zugenommen und sind der Grund für die begleitende Hyperphosphatidämie. Lipoproteinlipase-Aktivität nach Heparin und Tolbutamid-Test ergeben normale Befunde.

Zu 2.:

Die Cholesterinvermehrung ist ebenfalls deutlich. Die begleitende Hypertriglyceridämie führt, wenn sie stark genug ist, zu trübem Serum. Die α_2 - und β-Lipoproteine zeigen erhöhte Werte, Glucose-Toleranz- und Tolbutamid-Test fallen pathologisch aus, während die Post-Heparin-Lipoprotein-Lipase-Aktivität unauffällig ist. Weder Form 1 noch Form 2 sind diätetisch oder medikamentös hinreichend zu behandeln.

Beide Krankheitsbilder (essentielle Hypertriglyceridämie und essentielle Hypercholesterinämie) ähneln sich also stark in ihrer äußeren Erscheinungsform und sind sowohl voneinander, als auch in ihrer eigenen Aufgliederung letztlich nur durch ihr biochemisches Prinzip zu unterscheiden.

Übersichtstabelle (1) von FREDRICKSON

	Essentielle Hypertriglyceridämien			Familiäre Hypercholesterinämien	
	fettinduzierte Form I	kohlehydrat-induzierte Form IV	kalorisch induzierte Form V	ohne begleitende Hypertriglyceridämie II	mit begleitender Hypertriglyceridämie III
Plasma	milchig trüb	klar oder trüb	milchig trüb	klar	klar oder trüb
Cholesterin	leicht erhöht	normal oder leicht erhöht	leicht erhöht	erhöht	erhöht
Triglyceride	stark erhöht	erhöht	erhöht	normal	erhöht
Chylomikronen	stark vermehrt	normal	stark vermehrt	normal	normal
β-Lipoproteine	normal	normal	normal	vermehrt	vermehrt
α_2-Lipoproteine	normal	vermehrt	vermehrt	normal	vermehrt
Lipoproteinlipase Aktivität nach Heparin	vermindert	normal	normal oder vermindert	normal	normal
Glucose-Toleranz-Test Tolbutamidtest	normal	pathologisch	pathologisch	normal	pathologisch

Ophthalmologische Befunde bei der essentiellen Hypertriglyceridämie und familiären Hypercholesterinämie

Bisher sind an den Augen folgende Erscheinungen beschrieben worden:

1. Xanthelasmen. Bei ca. 50 % aller Patienten mit Lipoidstoffwechselstörungen treten sie auf und kommen dann in Verbindung mit Xanthomen der übrigen Haut vor. Auch gesunde Menschen besitzen bekanntlich häufig Xanthelasmen. Folgende Unterschiede bestehen aber zwischen beiden Formen: Einfache Xanthelasmen sind operativ gut anzugehen, der Eingriff zeigt einen dauernden Erfolg. In ihrer Lokalisation sind sie streng auf die Lider beschränkt, während die typischen Xanthome mit erhöhten Blutfettwerten multipel auftreten, ineinander übergehen und bis an die Lidkante reichen. Aus diesem Grunde sind sie schlecht zu entfernen, außerdem neigen sie zu Rezidiven (TAPPEINER und WODNIANSKY, CRAMER, THANNHAUSER, POLANO).

2. Fetteinlagerungen in die Bindehaut in Lidspaltennähe. Sie zeigen Ähnlichkeit mit den degenerativ veränderten Pinguecula älterer Menschen (NEUBAUER).

3. Sludge-Phänomen. Es kommt zur Geldrollenbildung bzw. zur Erythrozytenaggregation in den Gefäßen der Bindehaut (THOMAS, CORDIER, DUPREZ).

4. Arcus lipoides. Er tritt bei der Hypercholesterinämie häufiger auf als bei der Hypertriglyceridämie (SCHETTLER und DIETRICH, WEBER, ALVORD).

5. "lipid interstitial keratitis". DUNPHY beschreibt den einzigen Fall bei Hypertriglyceridämie.

6. Lipämia retinalis. Über sie ist in der Weltliteratur mehr als 80-mal berichtet worden; zum ersten Mal 1880 von HEYL, der auch den Namen prägte. Als Symptom bei der essentiellen Hypertriglyceridämie zeigt sie sich nur in 23 Fällen. Eine allgemein gültige Beschreibung dieses Symptomes ist nicht einfach, da die

Aussagen der einzelnen Autoren rein subjektiv sind, und die Spiegelbefunde nur den jeweiligen Zustand des Auges zur Zeit der Untersuchung wiedergeben. DUKE-ELDER schreibt: "Der Wechsel der Farbe der Netzhautgefäße wurde zuerst in der Peripherie gesehen, wo sie undeutlich und schwach milchig ist; allmählich breitet sich diese Erscheinung auf die Papillen aus. Die Arterien und Venen sind in den Durchschnittsfällen flach und bandähnlich; sie nehmen eine gleichmäßige Erscheinung an, als wenn sie mit Milch gefüllt wären, obgleich in manchen Fällen eine Lachsfarbe, die in Creme übergeht, auf den Gefäßen selbst oder nahe der Papille beibehalten ist. In anderen Fällen wurden die Lichtreflexe diffuser oder verschwanden; häufig waren Arterien und Venen bis zur Peripherie hin durch gelbliche Streifen miteinander verbunden, als wenn die perivaskulären Gebiete fettig infiltriert wären. Zur selben Zeit bleiben der Grund des Fundus und die Papille normal. In schweren Fällen vertieft sich die milchige Farbe, um matt elfenbeinfarben zu werden, und der Fundus nimmt einen helleren Farbton an, der von ähnlichen Veränderungen in den Choroidalgefäßen herrührt."

Die Frage, bei welchem Wert für den Fettgehalt im Blut das Plasma genügend milchig ist, damit in den Netzhautgefäßen das Bild der Lipämia retinalis sichtbar wird, ist nicht eindeutig geklärt. Die Angaben darüber weichen mitunter voneinander ab. WAGENER, LEPARD und HOLT gehen von der Voraussetzung aus, daß die Gesamtlipide vermehrt sein müssen. Die Ansichten, wie hoch der Wert liegen soll, schwanken zwischen 2500 - 3000 mg% (HOLT) und 3500 - 4250 mg% (PARKER, CULLER;LEPARD). EVERETT wiederum fordert einen Neutralfett-Gehalt von 2500 mg% im Blutserum. Man kann also sagen, daß beide Fraktionen, sowohl die Gesamtfette, als auch die Neutralfette, sicherlich über 2000 mg% liegen müssen. Für das Verschwinden der Lipämia retinalis darf ungefähr der gleiche Wert angenommen werden. Als weiterer Faktor für das Zustandekommen der Lipämia retinalis wird die Partikelgröße der einzelnen Lipoproteine verantwortlich gemacht.

Die Lipämia retinalis ist ein Phänomen, das bisher nur bei Hypertriglyceridämien beschrieben worden ist. Sämtliche Fälle bei einer essentiellen Form sollen erwähnt werden, da sie zum

Ausgangspunkt der eigenen Kasuistik der ophthalmologischen Spiegelbefunde bei essentieller familiärer Hypercholesterinämie werden:

WAGENER berichtet 1922 von einem 9-jährigen nichtdiabetischen Jungen, der an lymphatischer Leukämie leidet und bei dem sich zwei Wochen nach einer Behandlung mit Röntgenstrahlen eine Lipämia retinalis zeigt. - JOEL und HETHEY erwähnen 1924 eine Lipämia retinalis bei einem 29-jährigen Patienten mit einer Pankreaserkrankung, der aber keinen Diabetes mellitus hat. - Den nächsten Fall veröffentlichten 1932 BÜRGER und GRÜTZ. - HOLT, AYLWARD und TIMBRES (1936) haben zwei Geschwister im Alter von 11 bzw. 2 1/2 Jahren in ihrem Krankengut, bei denen Blutfettwerte von 7000 mg% und 3000 mg% gemessen werden. - BERNSTEIN berichtet 1939 von einem 7-jährigen Jungen. - KAUFMANN's Patient (1943), ein 25-jähriger Neger, leidet an Hochdruck und chronischer Gastritis; er ist Alkoholiker. - Bei LEPARD (1944) und LEVY (1946) handelt es sich einmal um einen 6-jährigen, das andere Mal um einen 8 1/2-jährigen Jungen, bei SHORE und SCHRIRE (1947) um einen 28-jährigen Mann. Alle haben sie eine Hepatosplenomegalie und klagen über Oberbauchkoliken. Die Lipämia retinalis in LEPARD's Fall ist nur sichtbar, wenn der Patient mit einer dauernd großen Fettmenge ernährt wird. - GROSSMANN und HITZ (1948) berichten von einem 55-jährigen Mann, der als einziges Symptom nur eine geschwollene Leber besitzt. - Die beiden Kranken, die POULSEN (1950) erwähnt, zeigen neben einer vergrößerten Leber auch noch eine Splenomegalie. - GROOM und RUCKER (1950) berichten gleich von drei Fällen. Bemerkenswert ist, daß neben den üblichen Symptomen einmal eine Niemann-Pick'sche Erkrankung hinzukommt, das andere Mal in der Vorgeschichte des Patienten Alkoholabusus nachgewiesen wird. - DUNPHY beschreibt im gleichen Jahr den einzigen Fall, der neben einer Lipämia retinalis auch noch eine Lipoidkeratitis hat. - Krampfanfälle bei einem 3 1/2-jährigen Jungen gehören zum Erscheinungsbild eines Falles, den EVERETT diskutiert. - Die restlichen Krankheitsfälle stammen von DAVIES (1955), LEIPERT (1955) und THOMAS, CORDIER, DUPREZ (1963).

Die kommenden Seiten zeigen in tabellarischer Übersicht sämtliche Fälle von Lipämia retinalis bei essentieller Hyperglyceridämie.

Abkürzungen für die Tabellen 2, 3, 4, 5:

Chol.	Cholesterin
Fr. Chol.	freies Cholesterin
Verest. Chol.	verestertes Cholesterin
PL	Phosphorlipide
GF	Gesamtfett
FS	Fettsäuren
VR	Visus rechts
VL	Visus links
Fundus normal	Lipämia retinalis ist verschwunden.
Alter	in Jahren angegeben, falls nicht anders vermerkt.
□	Mann
○	Frau

Tabelle 2

Fall Nr.	Autor Jahr	Alter Geschlecht	Diagnose Pathologica	Blut-zucker mg%	Hb.	Ery. Mill/mm 3	Leukoz.	RR	Gesamt-fett mg%	Chol. mg%	Fr.Chol. mg%	Verest. Chol. mg%	PL. mg%	PL./GF=Q	Neutral-fett mg%	FS mg%	Fundi normal	Visus VR/VL	Bemerkungen
1	WAGENER 1922	9 ♂	Lymphatische Leukämie	-	31	1,9	51200	-	5000	-	-	-	-	-	-	-	nach 5 Tagen	-	geringe Hämorrhagien
2	JOEL+HETHEY 1924	29 ♂	Krämpfe i. Oberb. Pankreaserkr.;Erbr.	normal	70	3,5	7400	-	6200	768	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	BÜRGER+GRÜTZ 1932	12 ♂	Xanthome, Leber 4QF Milz 3QF verbreitert	50	100	5,5	7200	110/70 105/65	94760	6860	3100	3760	17400	-	-	-	nach 255 Tagen	-	Lipidwerte gemessen nach Belastung mit 50 g Olivenöl u. 2,5 g Chol.. Bei fettarmer Diät gehen Leber- u. Milzschwellung zurück, Lipämia ret. verschwindet.
4	HOLT und a. 1936	2 1/2 ♂	Hepatosplenomegalie						3000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	HOLT und a. 1939	11	familiäre essentielle Hypercholesterinämie Psoriasis, Leber 4QF Milz 2QF verbreitert	80-99	94	5,29	6500-10500	-	7370	3303	1275	2028	430	-	-	-	-	-	Oberbauchkoliken verb. mit plötzl. Sinken des Neutralfettes; dabei Vergrößerung v. Leber u. Milz, kritischer Wert f. das Auftreten v. Koliken: 8000 mg%.
6	BERNSTEIN	7 ♂	Abdominale Krämpfe Xanthome, Leber 1QF Milz 3QF verbreitert	91					7430	1059	382	677	941	0,127	5430	-	-	-	Lipämia ret. spricht auf niedrige Fettdiät an.

Tabelle 3

Fall Nr.	Autor Jahr	Alter Geschlecht	Diagnose Pathologica	Blut-zucker mg%	Hb.	Ery. Mill/mm³	Leukoz.	RR	Gesamt-fett mg%	Chol. mg%	Fr. Chol. mg%	Verest. Chol. mg%	PL mg%	PL/GF=Q	Neutral-fett mg%	FS mg%	Fundi normal	Visus VR/VL	Bemerkungen
7	GOODMANN und Mitarbeiter 1940	1 ♂	Otitis, Xanthome, Leber u.Milz 2QF verbreitert.	100	71	4,45	13600	-	3115	379	158,5	220,5	465	0,15	-	-	-	-	bei niedriger Fettdiät gehen die Xanth. zurück. Patholog.-hist.: an den veränderten Hautstellen finden sich Schaumzellen, Serum-lipase fehlt.
8	KAUFMANN 1943	25 ♂	Alkoholabusus, Gastritis, Hypertension.	118				140/108		960	-	-	-	-	-	-	nach 2 Tagen		
9	LEPARD 1944	6 ♂	Abdominalkrämpfe, Leber u. Milz vergr.	91	-	-	-	-	9370	901	199	702	833	0,089	7636	-	-	6/6	Lipidwerte sind bestimmt worden bei hoher u. niedriger Fettdiät. Hohe F.-Diät: 45 g E, 100 g F, 30 g K. Niedrige D.: 45 g E, 18 g F, 210 g K.
									3159	557	129	428	436	0,137	2166	-	-	6/6	
10	LEVY 1946	8 1/2 ♂	Oberbauchkoliken, Leber u.Milz vergr.	73-105	-	-	14200		1500	250	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	SHORE+SCHRIRE	28 ♂	Leber u.Milz verbr. 2QF,Oberbauchkoliken	205	84	4,41	9480	-	3480	345	-	-	280	-	-	-	-	6/45 6/45	
12	GROSSMANN+HITZ 1948	55 ♂	Schmerzen im epigast. Raum,Leber 3QF verbr.	113	-	-	-	100/60	1313	550	230	320	188	0,143	3440	-	nach 5 Tagen	20/20 20/20	niedrige Fettdiät ließ Lipämia ret. verschwinden, bei Absetzen der Diät Wiederauftreten u. schwere gastr. Krämpfe.

Tabelle 4

Fall Nr.	Autor Jahr	Alter Geschlecht	Diagnose Pathologica	Blutzucker mg%	Hb.	Ery. Mill/mm³	Leukoz.	RR	Gesamtfett mg%	Chol. mg%	Fr. Chol. mg%	Verest. Chol. mg%	PL mg%	PL / GF=Q	Neutralfett mg%	FS mg%	Fundi normal	Visus VR/VL	Bemerkungen
13	POULSEN 1950	10 ♀	essentielle Hypertriglyceridämie, Oberbauchkoliken, Hepatosplenomegalie	-	-	-	-	-	12400	762	352	410	-	-	-	-	-	-	bilaterale Opticusatrophie, Urindiastase b. der Kolik 1200. Radiumbestr. gegen Lipoidose u. Milztumor
14	POULSEN 1950	7 ♀	Hepatosplenomegalie	90	80	-	-	-	4210	320	134	186	241	-	3565	-	-	-	
15	GROOM+RUCKER 1950	7 Mon. ♂	Niemann-Pick'sche Erkr., Hepatosplenomegalie 3QF						5242	488	-	-	-	-	-	-	-	-	Sternalmark zeigt viele reticuloendotheliale Zellen mit vermehrtem Fettgehalt.
16	GROOM+RUCKER 1950	59 ♂	Fam.essentielle Hypertriglyceridämie, starker Raucher: 15 Zigarren	103	91	4,64	7400	105/75	3584	640	-	-	-	-	-	2944	nach 2 Tagen	6/15	nach fettarmer Kost normaler Spiegelbefund; Sohn zeigt erhöhte Lipidwerte, sonst unauffällig.
17	GROOM+RUCKER 1950	33 ♂	Fam.essentielle Hypertriglyceridämie, Alkoholabusus, starke Nervosität	normal	normal	normal	normal	114/64	4740 1700	1212 628	420 206	792 422	-	-	-	3528 1032	nach 4 Tagen		nach 4 Tagen niedriger Fettdiät aber kohlenhydratreich, verschwand die Lipämia ret. und die Lipidwerte besserten sich.

Tabelle 5

Fall Nr.	Autor Jahr	Alter Geschlecht	Diagnose Pathologica	Blutzucker mg%	Hb.	Ery. Mill/mm³	Leukoz.	RR	Gesamtfett mg%	Chol. mg%	Fr. Chol. mg%	Verest. Chol. mg%	PL mg%	PL/GF=Q	Neutralfett mg%	FS mg%	Fundi normal	Visus VR/VL	Bemerkungen
18	DUNPHY 1950	47 ♂	Xanthomatose Lipoidkeratitis	206	119	5,15	7500	140/90	5196 688	693 292	325 76	369 216	810 195	0,156 0,23	4477 275	-	nach 30 Tagen	20/20	Bei Nichtbefolgung der Diät u. einem GF.-Gehalt über 2000 mg% trat die Lipämia ret. wieder auf.
19	EVERETT 1952	3 1/2 ♂	petit u. grand mal Anfälle, Tonsillektomie, wiederkehrendes Fieber	-	-	3,55	8950	108/70	2400	1280	-	-	500	0,21	700	-	nach 1 Tag	normal	Lipämia ret. verschwand nach 24-stündigem Hungern.
20	DAVIES 1955	30 ♂	Xanthomatose Splenomegalie	74,6	normal	normal	normal	-		5600 3440	641 510	-	-	-	-	-	nach 7 Tagen	20/20 20/20	Lipämia ret. verschwand nach strenger Diät: 45 g E; 210 g K; 18 g F. Nach 2 Mon.: 45 g E; 100 g F; 30 g K.
21	LEIPERT 1955	34 ♀	Sheehan-Syndrom Xanthome	71	77,5	-	-	90/70	2056 397	380 122	140 59	240 63	422 246	0,206 0,619	1582 123	-	-	5/5 5/35	vorübergehende Lipämia ret. nur rechts.
22	THOMAS, CORDIER DUPREZ 1963	6 1/2 ♂	essentielle Hypertriglyceridämie						5470 980	349	-	-	-	-	-	-	-	-	Bei niedriger Fettdiät sinken die Lipidwerte u. die Lipämia ret. verschw.; die aufgetretene Geldrollenbildung in den Gefäßen geht auch zurück, bei einem Wert über 1500 GF bleibt sie erhalten.
23	THOMAS, CORDIER DUPREZ 1963	4 ♂	essentielle Hypertriglyceridämie						3460 524	364	-	-	-	-	-	-	-	-	

Betrachtet man kritisch die Fälle an Hand der Tabellen 2, 3, 4 und 5, so muß man sicherlich noch folgende ausklammern, da es schwerfällt, sie als essentiell bzw. idiopatisch zu bezeichnen:

Fall 1:
Als Therapie gegen die lymphatische Leukämie werden Röntgenstrahlen appliziert. Man vermutet, daß sie einen genügend großen Gewebszerfall verursachen, um die hohen Fettwerte im Serum zu erklären.

Fall 2:
Die Pankreaserkrankung ist sicherlich auch in der Lage, den Fettspiegel ansteigen zu lassen.

Fall 8 und 17:
Die Patienten waren ausgesprochene Alkoholiker, so daß man an einen gewissen Pankreas- bzw. Leberschaden denken muß, der zu erhöhten Fettwerten geführt haben könnte.

Fall 15:
Die Nieman-Pick'sche Erkrankung, eine Organlipoidose, rundet das Krankheitsbild ab.

Danach bleibt also nur die verschwindend kleine Zahl von 18 Fällen mit Lipämia retinalis übrig, die man als wirklich essentiell bezeichnen kann.

Aus den Übersichtstabellen 2, 3, 4 und 5 geht hervor, daß es sich bei der Krankheit um ein Leiden handelt, das vorwiegend im jugendlichen Alter manifest wird. Der älteste Patient ist 63 Jahre, der jüngste 7 Monate alt.

An wichtigen Symptomen, die bei der essentiellen Hypertriglyceridämie auftreten können, werden gefunden:

Hepatosplenomegalie
Xanthome
Oberbauchkoliken.

Bemerkenswert ist, daß diese Krämpfe bei einem kritischen Fettwert auftreten; HOLT gibt z.B. 8000 mg% im Serum an. Sie sind verbunden mit einem plötzlichen Absinken des Neutralfettes und

einer Vergrößerung von Leber und Milz.

Die breite Skala der möglichen Untersuchungen, die die Tabellen 2, 3, 4 und 5 aufweisen, ist bei keinem Fall vollständig durchgeführt worden. - Trotzdem gelingt es, den einzelnen Fall an Hand der Beschreibung und der bestimmten Laborwerte zu diagnostizieren. Allerdings ist es nicht möglich, ihn so genau zu analysieren und zu differenzieren, daß man ihn in das Schema von FREDRICKSON einordnen kann (Tab. 1). Bisher hat man sich mit der routinemäßigen Bestimmung der Blutfette bzw. deren Einzelfraktionen zufrieden gegeben. Es müßte aber in Zukunft gefordert werden neu anfallende Erkrankungen nach modernsten biochemischen Prinzipien aufzugliedern, um sie einer gezielten Therapie, soweit überhaupt möglich, zuzuführen. Angaben über das Verschwinden der Lipämia retinalis sind bei 9 Autoren vermerkt, und zwar im Zusammenhang mit dem Absinken der Gesamtlipide bzw. des Neutralfettes im Blut. Um das zu erreichen, läßt EVERETT seinen Patienten 24 Stunden hungern, 6 Autoren bedienen sich einer niedrigen Fettdiät. Was sie darunter verstehen, gibt nur LEPARD an: Die niedrige Fettdiät besteht aus 210 g K; 45 g E; 18 g F; die hohe Fettdiät dagegen aus 30 g K; 45 g E; 100 g F. Bei Nichtbefolgung der Diät trat am Augenhintergrund die Lipämia wieder auf.

Eine Störung der Sehfunktion, abgesehen von einer schweren Refraktionsanomalie, ist bei dem Bild der Lipämia retinalis in den erwähnten Fällen der Tabellen 2, 3, 4 und 5 nicht bekannt.

Auf den kommenden Seiten folgen der Stammbaum der Familie Fröhlich und sowohl die tabellarische als auch die graphische Darstellung der Blutfette im Serum von einigen Angehörigen der Familie.

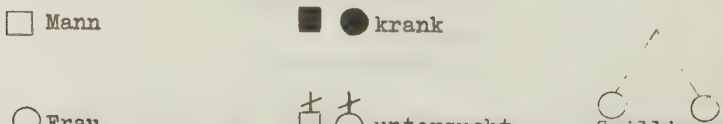


Abbildung 1

STAMMBAUM der Familie Fröhlich

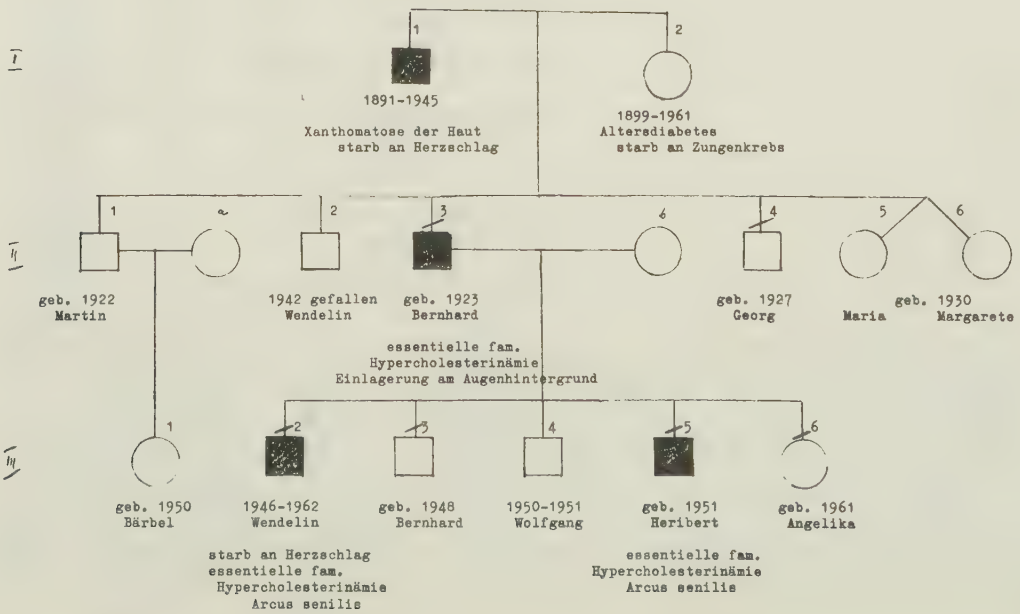
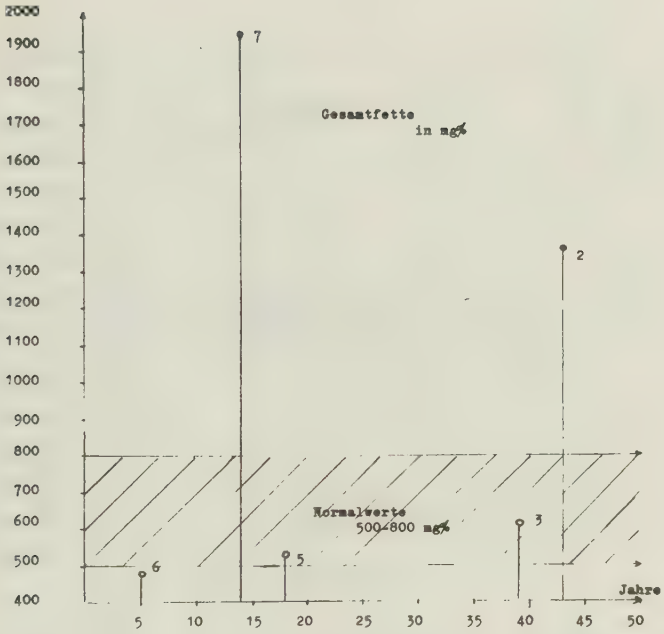
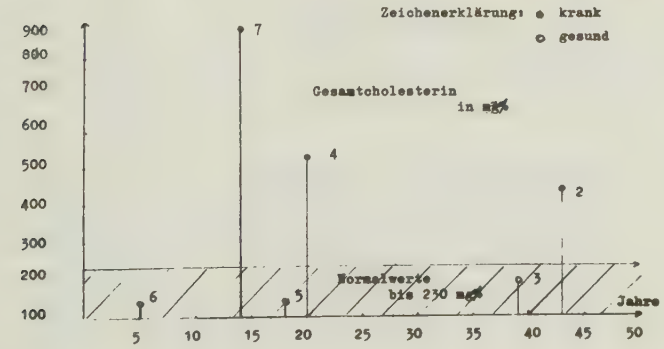
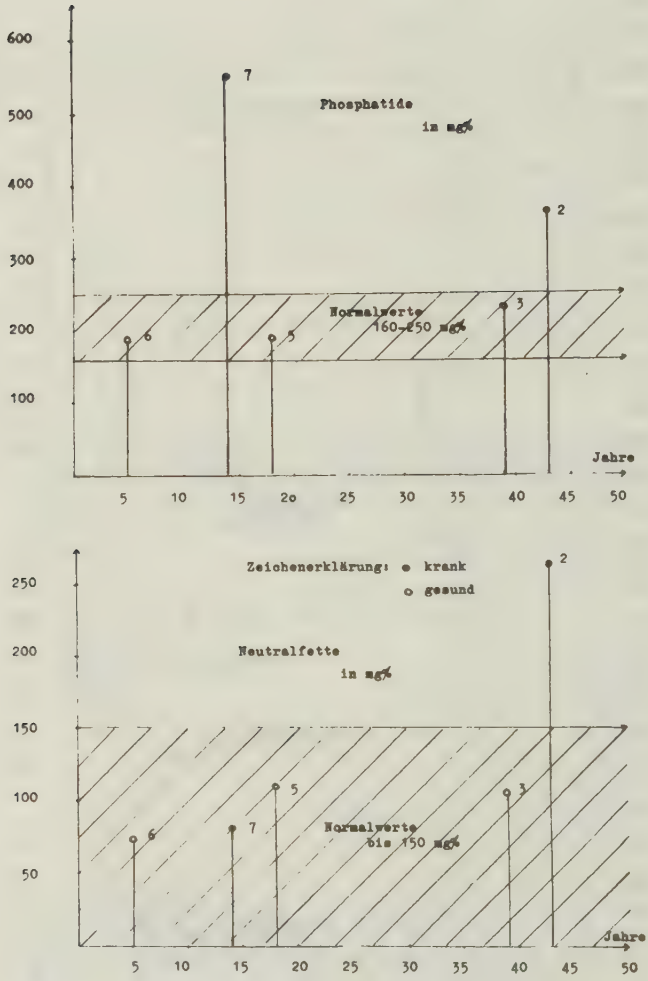


Tabelle 6

Fall Nr.	Alter Geschlecht	Diagnose Pathologica	Blutzucker mg%	Hb.	Er. Mill/cmm	Leukoz.	RR	Gesamtfett mg%	Chol. mg%	Fr. Chol. mg%	Verest. Chol. mg%	FI mg%	$\frac{FI}{GF}$ = q	Neutralfett mg%	FS mg%	Fundi	Visus VR/VL	Bemerkungen
1 (I,1)	54 ♂	Xanthomatose der Haut	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	starb mit 54 Jahren an Herzschlag; nicht untersucht.
2 (II,3)	43 ♀	essentielle familiäre Hypercholesterinämie Haut- u. Sehnenxanth.	79,2	103		6700	140/90	1367	437	131	306	362	0,265	254	694	siehe r.	normal	gelbliche Einlagerung in die Netzhaut des rechten Auges.
3 (II,4)	39 ♂	Asthma bronchiale	145	106	4,42	6450	130/90	628,8	193	49	144	230	0,365	105	346	normal		Gerontoxon bds. Sludgephänom.
4 (III,2)	20 ♂	essentielle familiäre Hypercholesterinämie	120	90	4,08	9300	110/80		528,82	233,75	295,07	-	-	-	-	-	-	starb an Herzschlag
5 (III,3)	18 ♂	gesund	80	95	4,81	4700	120/80	525,8	145	31	114	193	0,367	108	278	normal	5/4	
6 (III,6)	5 ♂	gesund	75	75	4,87	4700	100/60	480	140	27	113	198	0,391	73	242	normal	5/4 5/5	
7 (III,5)	14 ♂	essentielle familiäre Hypercholesterinämie Coronarsklerose Praediabetes	88	97,5		9000	105/55	1948	877	248	629	550	0,287	81	875	normal	5/5 normal	Sludgephänomen Arcus senilis beiderseits.


2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
Gesamtfette
in mg%
Normalwerte
500-800 mg%
Jahre
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
7
2
3
5
6


Zeichenerklärung: krank
gesund
900
800
700
600
500
400
300
200
100
Gesamtcholesterin
in mg%
Normalwerte
bis 230 mg%
Jahre
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
7
4
2
3
5
6


600
500
400
300
200
100
Phosphatide
in mg%
Normalwerte
160–250 mg%
Jahre
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
250
200
150
100
50
Zeichenerklärung: krank
gesund
Neutralfette
in mg%
Normalwerte
bis 150 mg%
Jahre
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50

Kasuistik der eigenen Fälle

Wie Abbildung 1 zeigt, konnten 6 von 13 Angehörigen einer Sippe erfaßt werden (Stammbaum II,3; II,4; III,2; III,3; III,5;III,6). Die sieben übrigen Angehörigen waren entweder zum Zeitpunkt der Untersuchung verstorben oder aus äußeren Gründen nicht zu erreichen (Stammbaum I,1; II,1; II,2; II,5; II,6; III,1; III,4). Von den Untersuchten sind drei an essentieller familiärer Hypercholesterinämie erkrankt (Stammbaum II,3; III,2; III,5), von den Nichtuntersuchten ist nach Aussagen Angehöriger der Älteste (Stammbaum I,1) der Familie erkrankt. Jedesmal handelt es sich um einen Mann.

Die Krankheitsbilder der drei untersuchten Patienten seien nun besprochen. Die Ergebnisse stammen bei Pat. 1 und 2 (Stammbaum II,3; III,5) aus der Medizinischen-, der Haut- und Augenklinik zu Marburg, bei Pat. 3 (Stammbaum III,2) aus der Medizinischen- und Hautklinik zu Mainz.

Pat. 1 (Stammbaum II,3):

Bernhard Fr., geb. 30.5.23, 43 Jahre alt. Der Vater (Stammbaum I,1) litt angeblich an Xanthomatose der Haut, zwei Söhne (Stammbaum III,2; III,5) litten nachweislich an essentieller familiärer Hypercholesterinämie. Beschwerden im Sinne von Asthma bronchiale haben der Patient selbst, ein Bruder (Stammbaum II,4) und ein Sohn (Stammbaum III,5). Sonst ist die Familienanamnese unauffällig.

Anamnese:

1. Eine Erkrankung der Lymphdrüsen im Abdominalraum ist aus der Kindheit bekannt. - 2. Als Junge, starker fieberhafter Infekt. Im Anschluß daran EKG-Veränderungen: WPW-Syndrom. - 3. Rezidivierende Ekzeme in den Gelenkbeugen (Ellenbeuge, Kniekehle) seit dem 7. Lebensjahr. - 4. 1945 Hepatitis epidemica. - 5. Asthma bronchiale seit 1956. - 6. 1957 Cholecystitis. - 7. 1960 Herzinfarkt. Davor erlitt Pat. im Verlauf von 1/2 Jahr ca. 40 Angina-pectoris-Anfälle. Eine Pneumonie und Polyarthritis folgten im Anschluß an den Herzinfarkt. Pat. klagt über pectanginöse Beschwerden.

Anamnese zur jetzigen Erkrankung:

1942 kirschgroßer, prall gefüllter, roter Tumor am linken Ellenbogen, der später schlaffer und heller wurde. Etwa zu diesem Zeitpunkt bildeten sich auch harte Knoten über dem Schienbein

unterhalb beider Kniee. - 1956 leichte Blutcholesterinvermehrung. Sie wurde im Rahmen einer Familienuntersuchung wegen manifester Erkrankung zweier Kinder (Stammbaum III,2; III,5) an essentieller familiärer Hypercholesterinämie festgestellt.
Befund:
Asthmatische Beschwerden: Giemen, Brummen, Pfeifen über beiden Lungen. Lungenklopfschall hypersonor, Grenzen tiefstehend, wenig atemverschieblich. Herztöne regelmäßig. Grenzen nicht verbreitert. Deutlich gießendes Systolikum über der Herzbasis.
RR 140/90, Puls 60/Minute. EKG: Sinusrythmus, Zustand nach Infarkt im Lateral- und Hinterwandbereich. Noch deutliche Zeichen einer Erregungsrückbildungsstörung im Sinne einer Innenschichtischämie im Hinterwandbereich. Weiterhin Störung der intraventrikulären Erregungsausbreitung. Abdominalorgane o.B.
Hautbefund:
Am Ansatz der Patellarsehnen beider Beine und am linken Olecranon derbe druckempfindliche Sehnenxanthome. Im Bereich des linken Ellenbogens kirsch- und linsengroße Hautxanthome.
Laborwerte:
BSG 3/12, Hb. 16,6g%, Leukozyten 6700, Differentialblutbild normal. Urinstatus: Eiweiß- und Zuckernachweis negativ. Serumelektrophorese und Gesamteiweiß nicht verändert. Nüchternblutzucker 79,2g%. Funktionsprüfung des Kohlehydratstoffwechsels mittels des Artosin-Testes o.B.
Fettstatus:

Gesamtlipoidphosphor	14,5	mg%
Gesamtphosphatide	362	mg%
Gesamtcholesterin	437	mg%
freies Cholesterin	131	mg%
verestertes Cholesterin	306	mg%
gesamtveresterte Fettsäuren	694	mg%
Neutralfett	254	mg%

Augenbefund:

Vorderabschnitt: Sehschärfe beider Augen in Ferne und Nähe normal. Motilität beider Bulbi bei Führungsbewegung frei; Pupillen normale Reflexe. An den feinsten und mittleren Bindehautgefäßen angedeutetes Sludgephänomen; zarter Arcus senilis beiderseits. Vordere Augenabschnitte und brechende Medien sonst regelrecht.

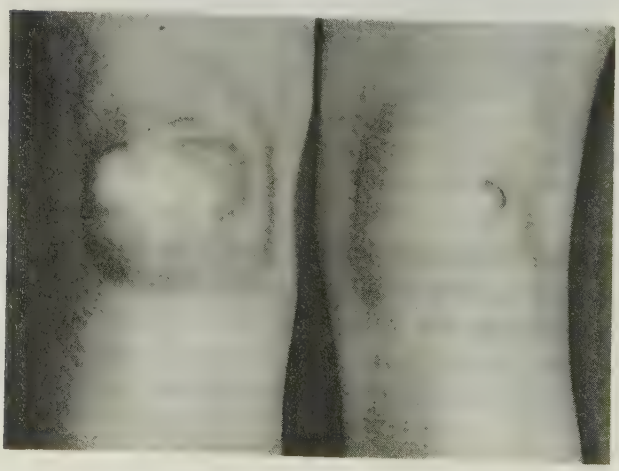
Fundus: Gefäße altersentsprechend normal; Papillen o.B. Am rechten Auge findet sich in der mittleren Peripherie temporal unten in Gefäßnähe ein kleiner, gelblicher, unregelmäßiger Herd, offenbar eine Cholesterineinlagerung (Abb. 2).

Abbildung 2: Pat. 1 (Stammbaum II,3)

Rechter Augenhintergrund, mittlere Peripherie temporal. Unten: Kleine, gelbliche, unregelmäßig gestaltete Einlagerung in der Netzhaut.

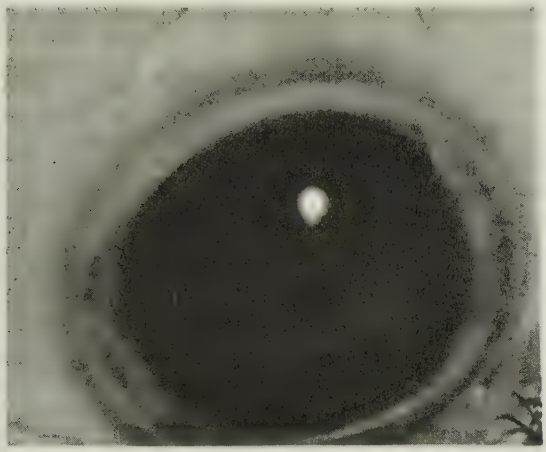
Abbildung 3: Pat. 2 (Stammbaum III,5)

Xanthome an den Streckseiten der Hände mit Bevorzugung der Fingergelenke.



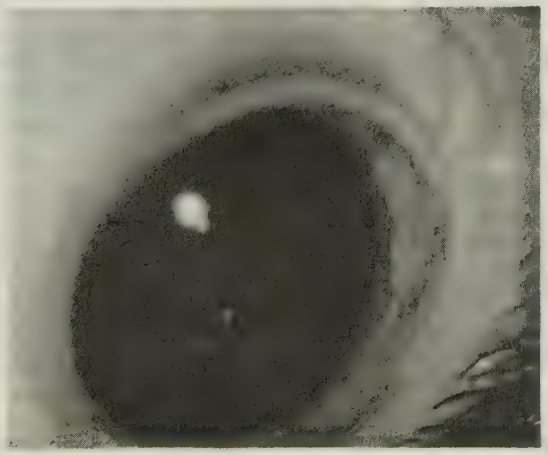
Xanthome im Bereich beider Knie.

Abbildung 4: Pat. 2 (Stammbaum III,5)



linkes Auge

Breiter Arcus senilis beiderseits.



rechtes Auge

Pat. 2 (Stammbaum III, 5):

Heribert Fr., geb. 9.12.51, 14 Jahre alt. Familienanamnese siehe Pat. 1.
Anamnese:
Als Kind Masern und Windpocken. Später dreimal Pneumonie; Pat. litt seitdem häufig an asthmatischen Anfällen, heute nur noch bei Erkältungen.
Anamnese zur jetzigen Erkrankung:
Seit dem 2. Lebensjahr zunehmend wachsende gelbe Hauttumoren. Zeitweise erhebliche Gelenkbeschwerden an beiden Knie- und Fußgelenken, verbunden mit leichter Erhöhung der Körpertemperatur. - Seit 1959 morgendliche Gelenksteife der Finger. - Von 1961 an verspürt der Pat. bei Belastung, aber auch schon in Ruhe, anfallsweise Schmerzen in der Herzgegend; sie strahlen in den linken Arm.
Befund:
Giemen, Brummen, Pfeifen über beiden Lungen. Lungengrenzen normal atemverschieblich, Klopfschall sonor. Röntgenbild: vermehrte Gefäßzeichnung sowohl im Bereich der Hili als auch der Lungenperipherie. Herztöne rein und regelmäßig, Grenzen nicht verbreitert.
RR 150/80. Puls 60/Minute. EKG: Verdacht auf beginnende Linkshypertrophie. Veränderungen in den Brustwandableitungen V_1 und V_2 mit deutlicher T-Negativität sind möglicherweise Ausdruck einer Durchblutungsstörung des rechten Herzens bei vorzeitiger Coronarsklerose.
Hautbefund:
Für essentielle familiäre Hypercholesterinämie typische massive Hauterscheinungen im Bereich der rechten Wange, der Ellenbogen, Knie, Fersen und des Rumpfes, sowie an den Streckseiten der Hände und der Füße mit besonderer Bevorzugung der Fingergelenke. Pflaumengroße gelbe Xanthome an beiden Achillessehnen, Sehnenxanthome an den Händen.
Laborwerte:
BSG 44/78, Hb. 13,9g%, Leukozyten 9000. Urinstatus: vereinzelt Leukozyten und Erythrozyten. Gesamteiweiß 6,46g%. Nüchternblutzucker 88 mg%. Die Dextrose-Doppelbelastung nach Staub-Traugott ergab einen eindeutig pathologischen Kurvenverlauf, so daß man eine prädiabetische Stoffwechsellage oder aber zumindest eine Neigung zum Diabetes annehmen muß.
Fettstatus:

Gesamtlipoidphosphor	22 mg%
Gesamtphosphatide	560 mg%
Gesamtcholesterin	877 mg%
freies Cholesterin	248 mg%
verestertes Cholesterin	629 mg%
gesamtveresterte Fettsäuren	875 mg%
Neutralfett	81 mg%

Augenbefund:

Beide Augen besitzen in Nähe und Ferne volle Sehschärfe. Motilität beider Bulbi bei Führungsbewegung frei. Pupillen normale Reflexe. Angedeutetes Sludgephänomen an den kleinsten

und mittleren Bindehautgefäßen. Auffallend breiter Arcus senilis beiderseits. Augen sonst in allen Abschnitten regelrecht und reizfrei.

Pat. 3 (Stammbaum III,2):

Wendelin Fr., starb im Sommer 1962 im Alter von 15 Jahren an Herzschlag. Familienanamnese siehe Pat. 1.
Anamnese:
Als Säugling Milchschorf, später Masern, Windpocken und Keuchhusten. - Im Alter von 4 Jahren Appendektomie. - 1952 Phimoseoperation.
Anamnese zur jetzigen Erkrankung:
Im Alter von 2 Jahren erste "gelbe Flecken" am linken Ellenbogen, durch allmähliches Zusammenfließen schließlich fünfpfennigstückgroß. 1952 Excision. Histologie: Typisches Xanthom der Haut mit massenhafter Einlagerung cholesterinhaltiger Schaumzellen in das Gewebe. Vereinzelt mehrkernige Riesenzellen, nichts Bösartiges. Um die Narbe wucherte ein frischer Kranz von gelben Flecken. Weitere Aussaat von Xanthomen an anderen Körperstellen. Pectanginöse Beschwerden seit dem 10. - 12. Lebensjahr.
Befund:
Herz, Lungen und Abdominalorgane bei klinischer Untersuchung o.B. RR 110/80. Puls 65/Minute. EKG: Nachweisbare Myocardschädigung, wahrscheinlich die Folge einer Coronarsklerose im Rahmen der Grundkrankheit.
Hautbefund:
Linke Hand: In sämtlichen Interdigitalräumen kleinerbs- bis linsengroße, gelbliche und leicht erhabene Xanthome. Bei geballter Faust kirschkerngroße Sehnenxanthome unterhalb der Grundgelenke des 2. und 3. Fingers, an der rechten Hand nur am Grundgelenk des Mittelfingers. An beiden Ellenbogen fünfmarkstückgroße gelbe Xanthome; bohnengroßes Xanthom am linken Glutäus. Im Bereich beider Achillessehnen fast pflaumengroße, rötlich tingierte Xanthome; an den Waden einige linsengroße. Erbsgroßes Xanthom in linker Kniekehle.
Laborwerte:
BSG 9/17, Hb. 12,8g%, Leukozyten 9300, Erythrozyten 4,28 Mill
Urinstatus: Vereinzelt Leukozyten. Eiweiß- und Zuckernachweis negativ. Gesamteiweiß normal. Dextrose-Doppelbelastung nach Staub-Traugott unauffällig.
Fettstatus vom August 1961:

Plasmalogen	6,88 mg%
Lipoidphosphor	11,65 mg%
Esterfettsäuren	15,23 mÄq/l
Gesamtcholesterin	528,82 mg%
freies Cholesterin	233,75 mg%
verestertes Cholesterin	295,07 mg%
Gesamtcholesterin im Januar 1962	795 mg%

Augenbefund:

Genaue ophthalmologische Untersuchung nicht erhoben. Deutlicher Arcus senilis beiderseits.

Diskussion

Studiert man den Stammbaum der Familie Fr. (Abb. 1), so ergibt sich, daß die Erkrankung autosomal dominant vererbt wird; sie befällt dabei lediglich männliche Angehörige (Stammbaum II,3; III,2; III,5). Es wäre allerdings verfrüht, daraus irgendwelche Schlußfolgerungen ziehen zu wollen, denn bei näherer Betrachtung stellt man fest, daß in der Familie das männliche Geschlecht überwiegt. Ob es sich um Homozygot- oder Heterozygot-Kranke handelt, kann nicht sicher beurteilt werden. Die Ehefrauen aus den ersten beiden Generationen (Stammbaum I,2; II,a; II,b) sind anamnestisch in jedem Falle als gesund bezeichnet worden, so daß die Erkrankten (Stammbaum II,3; III,2; III,5) als heterozygot betrachtet werden müssen mit unterschiedlichen klinischen und biochemischen Symptomen.

Folgende Fettwerte im Serum gelten nach EGGSTEIN für einen gesunden Menschen:

Gesamtlipide	500-800 mg%
Lipoidphosphor	6,4-10 mg%
Phosphatide	160-250 mg%
Gesamtcholesterin	160-230 mg%
Freies Cholesterin	25-32 %
Verestertes Cholesterin	68-75 % des Gesamtcholesterins
Gesamtfettsäuren	250-380 mg%
Neutralfett	30-150 mg%

Die Serumwerte der Erkrankten lauten:

	Pat. 1 (II,3)	Pat. 2 (III,5)
Gesamtlipoidphosphor	14,5 mg%	22 mg%
Gesamtphosphatide	362 mg%	560 mg%
Gesamtcholesterin	437 mg%	877 mg%
freies Cholesterin	131 mg%	248 mg%
verestertes Cholesterin	306 mg%	629 mg%
gesamtveresterte Fettsäuren	694 mg%	875 mg%
Neutralfett	254 mg%	81 mg%

	Pat. 3 (III,2)
Plasmalogen	6,88 mg%
Lipidphosphor	11,65 mg%
Esterfettsäuren	15,23 mÄq/l
Gesamtcholesterin	528,82 mg%
freies Cholesterin	233,75 mg%
verestertes Cholesterin	295,07 mg%

Die Fettwerte der drei Patienten liegen damit deutlich außerhalb des Normbereiches. Genetisch stößt man nun auf die Schwierigkeit, sie einem gemeinsamen Typ der FREDRICKSONschen Klassifizierung zuzuordnen (siehe Tab. 1).

Die Patienten 1 und 3 zeigen Werte, die sich in etwa - auch in ihrer absoluten Höhe - entsprechen, wenn man vom fehlenden Neutralfettwert des Pat. 3 absieht. Die Werte des Pat. 2 liegen höher; außerdem besitzt er einen Neutralfettwert, der im Bereich der Norm liegt. Auf Grund dieses Befundes wird man zunächst verleitet, bei den Krankheitsbildern der Pat. 1 und 3, unter Nichtberücksichtigung des fehlenden Neutralfettwertes, die Diagnose essentielle familiäre Hypercholesterinämie mit begleitender Hypertriglyceridämie zu stellen; bei Pat. 2 dagegen die Diagnose essentielle familiäre Hypercholesterinämie ohne begleitende Hypertriglyceridämie. Zwei verschiedene Krankheitsbilder aber in derselben Familie zu finden, entspricht nicht dem üblichen Erbgang. Man kann nur vermuten, wie FREDRICKSON denkt, daß der Vater (Stammbaum II,3) in seinem Gensatz zwei anormale Gene (Gen für Hypertriglyceridämie und Gen für Hypercholesterinämie) besitzt, die er entweder beide zusammen oder aber getrennt vererben kann. Demnach besäße der Sohn (Pat. 2, Stammbaum III,5) nur das Gen für Hypercholesterinämie. Da diese Theorie von FREDRICKSON wissenschaftlich noch nicht endgültig fundiert ist, muß man die drei Patienten in unserem Falle der bisherigen FREDRICKSONschen Gruppe essentielle familiäre Hypercholesterinämie mit begleitender Hypertriglyceridämie zuordnen.

Über die Augenbefunde dieser drei Patienten ist folgendes zu sagen:
Zunächst fanden sich, wie auch bisher bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie schon bekannt, Augenveränderungen

im Sinne eines Arcus senilis, sowie eines Sludge-Phänomens. Darüber hinaus erscheint die Veränderung am rechten Augenhintergrund von Pat. 1 (Stammbaum II,3) bemerkenswert. Es handelt sich um eine an ein Gefäß angelehnte, gelbliche, polymorph gestaltete Einlagerung in die Netzhaut (Abb. 2). Der übrige Fundusbefund ist normal; insbesondere besteht keine Lipämia retinalis. Die Durchsicht der Literatur über die essentielle familiäre Hypercholesterinämie und essentielle Hypertriglyceridämie ergibt keinen ähnlichen Befund. Bisher sind folgende Symptome beschrieben worden:

1. Xanthelasmen. Sie treten bei ca. 50 % aller Patienten auf und sind mit Xanthomen der übrigen Haut verbunden.
2. Fetteinlagerungen in die Bindehaut in Lidspaltennähe.
3. Sludge-Phänomen. Es kommt zur Geldrollenbildung der Erythrozyten in den Gefäßen der Bindehaut.
4. Arcus lipoides.
5. "lipid interstitial keratitis". DUNPHY beschreibt den einzigen Fall bei Hypertriglyceridämie.
6. Lipämia retinalis.

Es erscheint daher nicht unmöglich, daß es sich bei der gelblichen, polymorph gestalteten Einlagerung in die Netzhaut um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, verbunden mit den übrigen klinischen Erscheinungen.

Von MÖLLER in seiner Arbeit angegebene Überlegungen und Theorien versuchen das Bild der Lipämia retinalis zu analysieren. Sie geben in unserem Falle keine Hilfe, da sie sich allein mit dem Zustandsbild der Gefäße, nicht aber mit dem der Retina selbst befassen.

DUNPHY diskutierte, wie das Fett in seinem Fall (essentielle Hypertriglyceridämie mit Lipoidkeratitis) in die Cornea gelangte, ob es auf dem Blutwege dorthin transportiert oder ob es in den Zellen selbst synthetisiert würde. Er kommt zu dem Schluß, daß entweder ein primärer Defekt im Zellstoffwechsel oder aber eine Störung in der Zirkulation in Limbusnähe bestehen muß. Er erwähnt unter anderen THANNHAUSER, der glaubt, daß Reticulumzellen und Histiozyten noch embryonale Fähigkeiten in sich ber-

gen würden, und somit in der Lage seien, Lipide, einschließlich Cholesterin zu bilden. Eine Störung der intracellulären Enzyme führe dann zur Anhäufung von Cholesterin in den Zellen, die zu Fettzellen umgewandelt würden. Dies widerspricht der allgemeinen Ansicht, daß Fettzellen der Phagozytose dienen, also in Gewebe eindringen, um unerwünschtes Material aufzunehmen und zu speichern.

Eine einleuchtende Methode, um unseren Befund am Augenhintergrund zu erklären, scheint die Deutung für das Auftreten von polyartikulären Beschwerden bei einer 56 Jahre alten Patientin mit Hypercholesterinämie zu sein, über die GREILING und Mitarbeiter berichten.

Grundvoraussetzung allerdings dafür wäre, daß die Einlagerung am Augenhintergrund in unserem Falle tatsächlich aus Cholesterin besteht und sie ihren Ausgangspunkt aus dem mesenchymalen Gewebe der Choroidea nimmt, obwohl sie in der Retina zu liegen scheint. Selbstverständlich ließe sich dies nur histochemisch entscheiden.

GREILING und Mitarbeiter stellten fest: Fällt man die Lipoproteid-Fraktion des Serums mit Chondromucoproteiden und auch mit reiner Chondroitinschwefelsäure, so findet man bei hypercholesterinämischen Xanthomatose-Seren im Vergleich zum Normal-Serum eine auffallende Vermehrung der Cholesterinfraktion. Auch die Niederschlagsmenge ist beim Xanthomatose-Serum etwa um das Dreifache höher als bei dem normcholesterinämischen Serum. Nach diesen Ergebnissen stellten GREILING und Mitarbeiter die Frage, ob der Cholesterinablagerung beziehungsweise der Xanthombildung im mesenchymalen Gewebe nicht ein ähnlicher Mechanismus zugrundeliegt. Bestärkt in dieser Vermutung wurden sie durch Arbeiten verschiedener Autoren, die in mesenchymalen Geweben die sauren Mucopolysaccharide Chondroitinschwefelsäure A, B und C, Hyaluronsäure und Keratosulfat nachwiesen. Angaben über ihren Gehalt in der Choroidea sind nicht vorhanden. Neueste Studien an Ratten (PATERSON; HEATH) haben gezeigt, daß auch die Retina Mucopolysaccharide enthält. Werden ähnliche Befunde in Zukunft auch am menschlichen Auge erhoben, so müßte man die strenge Forderung, daß sich in unserem Falle die Einlagerung in der Choroidea befindet, aufheben, zumindest aber abschwächen.

Da bei Xanthomatose Cholesterin vorzugsweise in mesenchymalen Geweben abgelagert wird, liegt es nahe, diese Ausfällung durch die Bildung eines unlöslichen Komplexes mit den in der Grundsubstanz vorhandenen Mucopolysacchariden in Zusammenhang zu bringen. Einfluß auf die Lokalisation der Ablagerung soll eine vorangehende Gewebsschädigung haben. Sie kann von entzündlicher, was eine Senkung des pH-Wertes im Gewebe zur Folge hat, traumatischer oder degenerativer Natur sein.

Der Versuch, die polyartikulären Beschwerden bei einer 56 Jahre alten Patientin durch die Bildung eines unlöslichen Präzipitates aufgrund der eben erwähnten Untersuchungen zu erklären, wäre eine Möglichkeit,die gefundene Veränderung am Augenhintergrund mit dem gesamten Krankheitsbild der essentiellen familiären Hypercholesterinämie in Einklang zu bringen.

Zusammengefaßt müßte für unseren Fall gelten:

1. Bei der vorhandenen Einlagerung handelt es sich um Cholesterin.
2. Sie nimmt ihren Ursprung aus dem mesenchymalen Gewebe der Choroidea.
3. Der Gehalt an Chondroitinschwefelsäure in der Choroidea ist ausreichend groß.
4. Die Choroidea bzw. kleine Bezirke von ihr sind geschädigt worden, sei es entzündlich, traumatisch oder degenerativ.

Zusammenfassung

Einleitend wird die zunehmende Bedeutung des Fettstoffwechsels auf verschiedenen Fachgebieten der Medizin erörtert. Die Ophthalmologie z.B. macht den Versuch, durch eine Störung in der Zusammensetzung der Blutfette bedingte Gefäßwandschäden am Augenhintergrund zu erkennen. Es folgt die Darstellung einer Einteilung der Lipoidosen. Sie gliedern sich auf in die sog. "Organlipoidosen" und "Serumlipoidosen".

Zu den Organlipoidosen gehören:
1. die Cholesteringranulomatose
   (Morbus Hand-Schüller-Christian)
2. die Whipplesche Krankheit
3. die Lipoproteinose Rössle-Urbach-Wiehte
4. die Neurolipoidosen (DOSS und MATIAR-VAHAR)
   A. Cerbrosidose (Morbus Gaucher)
   B. Sphingomyelinose (Morbus Niemann-Pick)
   C. Gangliosidosen
      a. amaurotische Idiotie (Morbus Tay-Sachs)
      b. Dysostosis multiplex (Morbus Pfaundler-Hurler)
   D. Sulfatidose (Metachromatische Leukodystrophie
      Typ Henneberg-Scholz-Bielschowsky),

zu den Serumlipoidosen:
1. die essentielle Hypertriglyceridämie
2. die symptomatische Hypertriglyceridämie
3. die essentielle familiäre Hypercholesterinämie
4. die symptomatische Hypercholesterinämie.

Kurze Beschreibung der essentiellen Hypercholesterinämie und der essentiellen Hypertriglyceridämie. Ihre klinischen Bilder sind durch die charakteristischen Hauterscheinungen gekennzeichnet. Es handelt sich um Xanthome, welche die verschiedensten Körperstellen befallen können, hauptsächlich aber Gesicht, Augenlider, Sehnen, Ellenbogen-, Knie- und Fußgelenke. Es folgen

an Symptomen: Hepatosplenomegalie, Abdominalkoliken und arteriosklerotische Gefäßveränderungen. Deutlich zu unterscheiden voneinander sind die beiden Erkrankungen in der Höhe ihrer Serumlipoide. Bei der essentiellen Hypertriglyceridämie steht die Vermehrung der Neutralfette im Vordergrund, bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie die des Cholesterins und der Phosphorlipoide. Insgesamt sind an Augensymptomen für beide Krankheitsbilder bisher bekannt:

1. Xanthelasmen
2. Fetteinlagerungen in die Bindehaut in Lidspaltennähe.
3. Sludge-Phänomen
4. Arcus lipoides
5. "lipid interstitial keratitis"
6. Lipämia retinalis.

Sämtliche in der Literatur beschriebenen Fälle von essentieller Hypertriglyceridämie, die eine Lipämia retinalis zeigten, werden aufgeführt, da sie der Anlaß sind, auch den Augenhintergrund bei essentieller familiärer Hypercholesterinämie zu betrachten.

Es folgt eine Darstellung dieser Erkrankung bei 3 Patienten aus einer Familie von 13 Personen. An klinischen Symptomen treten auf: Xanthome mit typischer Lokalisation und erhebliche Durchblutungsstörungen im Sinne einer Coronarsklerose. Wie auch bisher bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie schon bekannt, finden sich zunächst folgende Augenveränderungen:
1. Arcus senilis
2. Sludge-Phänomen.

Darüberhinaus erscheint die Veränderung am rechten Augenhintergrund von Pat. 1 (Stammbaum II,3) bemerkenswert. Es handelt sich um eine an ein Gefäß angelehnte, gelbliche, polymorph gestaltete Einlagerung in die Netzhaut. Der übrige Fundusbefund ist normal, insbesondere besteht keine Lipämia retinalis. Die Durchsicht der Literatur ergibt keinen ähnlichen Befund. In der Diskussion wird die Frage nach dem Erbgang gestellt. Die Erkrankung ist autosomal dominant. Da die Ehefrauen aus den ersten beiden Generationen (Stammbaum I,2; II,a; II,b) anamnestisch als gesund bezeichnet worden sind, gelten die Patienten (Stammbaum II,3; III,2; III,5) als heterozygot.

Bei Durchsicht der Blutfettwerte kommt man zu dem Schluß, daß die 3 Erkrankten der FREDRICKSONschen Gruppe: essentielle familiäre Hypercholesterinämie mit begleitender Hypertriglyceridämie angehören, obwohl der Pat. 2 (Stammbaum III,5) einen normalen Neutralfettwert aufweist. Die Aussage wird von FREDRICKSON gestützt, der vermutet, daß im Gensatz, durch den die essentielle familiäre Hypercholesterinämie vererbt wird, zwei anormale Gene vorhanden sind (Gen für Hypertriglyceridämie und Gen für Hypercholesterinämie). Sie können nun entweder beide zusammen oder aber getrennt vererbt werden.

Zum Schluß wird auf die von uns erstmals beschriebene Einlagerung in die Netzhaut eingegangen. Die Untersuchungen von GREILING und Mitarbeitern sollen das Auftreten von polyartikulären Beschwerden bei einer 56 Jahre alten Patientin mit Hypercholesterinämie deuten. Überträgt man deren Ergebnisse und Überlegungen auf unseren Fall, so sind sie eine Möglichkeit, unseren Befund zu erklären. Es wird aber darauf hingewiesen, daß die endgültige Entscheidung, ob es sich wirklich um ein neues Symptom handelt, erst gefällt werden kann, nachdem in Zukunft bei Patienten mit derselben Erkrankung das Spiegelbild der Retina genau studiert worden ist. Um zu einem positiven Ergebnis zu kommen, müßte festgestellt werden:

1. Bei der vorhandenen Einlagerung handelt es sich um Cholesterin.
2. Sie nimmt ihren Ursprung aus dem mesenchymalen Gewebe der Choroidea.
3. Der Gehalt an Chondroitinschwefelsäure in der Choroidea ist ausreichend groß.
4. Die Choroidea bzw. kleine Bezirke von ihr sind geschädigt worden, sei es entzündlich, traumatisch oder degenerativ.

Literatur

AHRENS, E.H., J. HIRSCH, K. OETTE, J.W. FARQUHAR und Y. STEIN: Carbohydrate-induced and fat-induced lipemia. Tr. Assoc. Am. Physicians 74, 134 (1961)

AHRENS, E.H. und N. SPRITZ: In: "Biochemical Problems of Lipids". Frazer, Amsterdam (1963)

ALVORD, R.M.: Coronary heart disease and xanthoma tuberosum associated with hereditary hyperlipemia. Study of 30 persons in a family. Arch. Int. Med. 84, 1002 (1949)

BERNSTEIN, S.S., H.H. WILLIAMS, F.C. HUMMEL, M.L. SHEPPERD und B.N. ERICKSON: Metabolic observations on a child with essential hyperlipemia. J. Pediat. 14, 570 (1939)

BÜRGER, M. und O. GRÜTZ: Über hepatosplenomegale Lipoidosen mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. Arch. Dermat. u. Syph. 116, 542 (1932)

CRAMER, J.: Xanthoma tuberosum (Essential Familial Hypercholesteremia). Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 67, 427 (1953)

DAVIES, W.S.: Idiopathic lipemia retinalis. Arch. Ophth. 53, 105 (1955)

DOSS, M. und H. MATIAR-VAHAR: Neurolipoidosen und angeborene Entmarkungskrankheiten. Fortschritte Neurol. Psychiat. 33, 11 (1965)

DUKE-ELDER, W.G.: Text-Book of Ophthalmology. St. Louis, C.V. Mosby Company, Vol. 3, 2743 (1941)

DUNPHY, E.B.: Ocular conditions associated with idiopathic hyperlipemia. Am. J. Ophth. 33, 1579 (1950)

EGGSTEIN, M.: Die symptomatischen Lipidämien. Die essentielle Hyperlipämie. In: Klinik der Gegenwart, Handbuch der praktischen Medizin. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Band 9.

EVERETT, W.G.: Nondiabetic lipemia retinalis. Report of a case. A.M.A. Arch. Ophth. 48, 712 (1952)

FREDRICKSON, D.S.: A system for phenotyping Hyperlipoproteinemia. Circulation 31, 321 (1965)

FREDRICKSON, D.S.: Essential Familial Hyperlipidemia. In: J.B. STANBURY, J.B. WYNGAARDEN u. D.S. FREDRICKSON, "The Metabolic Basis of Inherited Disease", New York (1960)

FREDRICKSON, D.S. und R.S. LEES: Familial Hyperlipoproteinemia. In: J.B. STANBURY, J.B. WYNGAARDEN u. D.S. FREDRICKSON, "The Metabolic Basis of Inherited Disease", New York McGraw-Hill Book Company, p. 429 (1966)

GOODMAN, M., H. SHUMAN und S. GOODMAN jr.: Idiopathic lipemia with secondary xanthomatosis, hepatosplenomegalie and lipemia retinalis. J. Pediat. 16, 596 (1940)

GREILING, H., E. PETER und B. SCHÜLER: Zur Pathogenese der hypercholesterinämischen Xanthomatose. Deutsche Med. Wschr. 89, 1887 (1964)

GROOM, J.J. und C.W. RUCKER: Nondiabetic lipemia retinalis. Am. J. Ophth. 33, 1238 (1950)

GROSSMANN, E.E. und J.B. HITZ: Lipemia retinalis associated with essential hyperlipemia. A.M.A. Arch. Ophth. 40, 570 (1948)

HEYL, A.G.: Intraocular lipemia. Tr. Am. Ophth. Soc. 3, 54 (1880), zit. LEPARD: Arch. Ophth. 32, 37 (1944)

HOLT, L.E., F.X. AYLWARD und H.G. TIMBUS: Familial lipemia of undetermined origin. J. Clin. Invest. 15, 451 (1936)

HOLT, L.E., F.X. AYLWARD und H.G. TIMBUS: Idiopathic familial lipemia.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 64, 279 (1939)

JOEL, E.: Zur Klinik der Lipämie.
Zschr. klin. Med. 100, 46 (1924)

KAHLKE, W.: Differenzierung der essentiellen familiären Hyperlipoproteinämien (Hyperlipidämien).
Deutsche Med. Wschr. 91, 26 (1966)

KEINING, E. und O. BRAUN-FALCO: Dermatologie und Venerologie.
J.F. Lehmanns Verlag, München (1961)

KAUFMANN, M.L.: Lipemia retinalis.
Am. J. Ophth. 26, 1205 (1943)

LEIBER-OLBRICH: Wörterbuch der klinischen Syndrome.
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, S. 263 (1963)

LEIPERT, G.: Fetthaltiges Kammerwasser und vorübergehende Lipemia retinalis bei einem Fall von Sheehan'scher Krankheit.
Klin. Mbl. Augenheilk. 127, 558 (1955)

LEPARD, C.W.: Lipemia retinalis in the nondiabetic patient.
A.M.A. Arch. Ophth. 32, 37 (1944)

LETTERER, E.: Speicherungskrankheiten.
Deutsche Med. Wschr., S. 147 (1948)

LEVER, W.F.: Ablagerungskrankheiten körpereigener Stoffwechselprodukte.
In: JADASSOHN: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

LEVY, B.M.: Idiopathic lipemia.
J. Pediat. 29, 367 (1946)

MÖLLER, R.: Der Augenhintergrund bei essentiellen Hyperlipämien.
Dissertation 1962.

MÜLLER, C.: Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris.
Acta med. scandinav., Suppl. 89, 75 (1938)

PATERSON, R.A., H. HEATH: The Glycosaminoglycans of the Normal and Alloxan-diabetic Rat Retina and Aorta.
In: GRAYMORE: Biochemistry of the Retina.
Academic Press, London and New York (1965), p. 143.

POLANO, M.K.: Die Xanthelasmatosen der Haut.
Arch.Dermat.Syph. (Berlin) 181, 139 (1941)

POULSEN, M.H.: Familial lipemia. A new form of lipoidosis showing increase in neutral fats combined with attacks of acute pancreatitis.
Acta med. scandinav. 138, 413 (1950)

SCHETTLER, G.: Lipidosen.
Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. 7, Teil 2 (1955)

SCHETTLER, G.: Klinische Lipidforschung.
Zschr. klin. Chemie, Heft 1 (1963)

SCHETTLER, G. und F. DIETRICH: Die Bedeutung von Xanthomen und Xanthelasmen für die Atherosklerose.
Klin. Wschr. 31, 1040 (1953)

SHORE, S.C. und V. SCHRIRE: A possible case of idiopathic hyperlipemia.
Clin. Proc. 6, 138 (1947)

TAPPEINER, J. und P. WODNIANSKY: Hauterkrankungen durch Einlagerung körpereigener Substanzen.
In: GOTTRON und SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie, Bd. III, Teil 2, S. 1115 (1959)

THANNHAUSER, S.J. und H. MAGENDANTZ: The different clinical groups of xanthomatous diseases; a clinical physiological study of 22 cases.
Ann. Int. Med. 11, 1662 (1938)

THOMAS, Ch., J. CORDIER und A. DUPREZ: Les manifestations retiniennes de l'hyperlipémie essentielle.
Arch. d'Ophthalmologie 23, 649 (1963)

TOURTELOTTE, W.W., R.J. ALLEN und R.N. de JONG: A study of lipids in cerebrospinal fluid and serum.
In: ARONSON and VOLK: Cerebral Lipidoses.
Academic Press, New York and London (1962)

URBACH, E.: Lipoidstoffwechselerkrankungen der Haut.
In: JADASSOHN: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 12, Teil 2, S. 239 (1932)

WAGENER, H.P.: Lipemia retinalis. Reports of three cases.
Am. J. Ophth. 5, 521 (1922)

WEBER, G.: Über einen Fall von Xanthomatosis cutis, einhergehend mit Gerontoxon juvenile.
Dermat. Wschr. 126, 729 (1952)

Für die freundliche Überlassung des Themas und die stets bereitwillige Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit bin ich Herrn Professor Dr. med. Straub zu besonderem Dank verpflichtet.

Den Herren Professoren und Dozenten Braun-Falco, Korting, Cleve und Kreutz möchte ich für die Überlassung von Krankengeschichten und die Auswertung bzw. Beurteilung von erhobenen Befunden danken.

Frau M. Ursprung danke ich für die Anfertigung der Fotos.

Lebenslauf

Am 7. April 1940 wurde ich, Manfred Linnert, in Breslau als Sohn des Oberstudienrates Hans Linnert, damaligen Studienrates, und seiner Ehefrau Johanna geb. Weniger geboren. Nach dem Kriege, aus Schlesien vertrieben, wurden wir 1946 in Mehrenkamp bei Friesoythe wohnhaft, wo ich Ostern 1946 in die Grundschule aufgenommen wurde. Im November 1949 zogen wir nach Duisburg-Hamborn; dort hatte mein Vater wieder eine Anstellung als Studienrat gefunden. Ostern 1950 kam ich in die Sexta des Leibniz-Gymnasiums und bestand an dieser Schule am 5. Februar 1959 das Abitur. In Mainz nahm ich im Sommersemester 1959 mein Medizinstudium auf. Das Physikum legte ich hier am 1. März 1962 ab. Vom Sommersemester 1962 an setzte ich das klinische Studium in Marburg fort. Mein medizinisches Staatsexamen bestand ich dort am 19. Oktober 1965. Im September 1966 heiratete ich die Pharmazeutin Gisela Kraemer. Von meiner Medizinalassistentenzeit habe ich bisher 4 1 /2 Monate am Hygiene-Institut in Marburg und 8 Monate an der Chirurgischen Abteilung des Marien-Krankenhauses in Siegen absolviert. Seit dem 1. Juni 1967 bin ich an der Internen Abteilung des Krankenhauses in Kredenbach tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Mainz: Bäßler, Dabelow, Ehrenbrandt, Esser, Höhn, Kern, Klages, Lang, Lorenz, Lossen, Mislin, Rohen, Schriever, Siebert, Strassmann, Watzka;

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bock, Braun-Falco, Deicher, Delbrück, Dölle, Eggstein, Exner, Gedigk, Gerok, Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Knauf, Krönke, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Martini, Marx, Maurath, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Nieth, Overbeck, Poetschke, Rodeck, Salfeld, Sauer, Schiff, Schmid, Schmidt, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Stein, Straub, Streicher, Waller, Würterle.